World Health Organization

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire

5 JULY 2013, 88th YEAR / 5 JUILLET 2013, 88e ANNÉE
No. 27, **2013**, **88**, 269–284
http://www.who.int/wer

Contents

269 Vaccines and vaccination against yellow fever

WHO Position Paper – June 2013

Sommaire

269 Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins et la vaccination contre la fièvre jaune, juin 2013

WORLD HEALTH ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

07.2013
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

Vaccines and vaccination against yellow fever

WHO Position Paper – June 2013

Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. They summarize essential background information on diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context.

The papers have been reviewed by external experts and WHO staff, and are reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE).[1] The position papers are designed to be used mainly by national public health officials and managers of immunization programmes but may also be of interest to international funding agencies, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media, and the public. A description of the processes followed for the development of vaccine position papers is available at http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

This updated position paper on yellow fever (YF) vaccines and vaccination replaces the previous 2003 WHO position paper and summarizes recent developments in the field.

[1] See http://www.who.int/immunization/sage/en

Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins et la vaccination contre la fièvre jaune, juin 2013

Introduction

Conformément à son mandat, qui est de conseiller les États Membres sur les questions de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse, régulièrement mises à jour, sur les vaccins et les associations vaccinales contre des maladies ayant des répercussions sur la santé publique à l'échelle internationale. Ces notes portent principalement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle. Elles résument les informations générales essentielles sur les maladies et les vaccins correspondants et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le contexte mondial.

Ces notes ont été examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS et sont approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE).[1] Elles sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais peuvent aussi intéresser les agences de financement internationales, les fabricants de vaccins, la communauté médicale, les médias scientifiques et le public. Le lecteur trouvera une description du processus suivi pour élaborer les notes de synthèse résumant la position de l'OMS à l'adresse: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

La présente note de synthèse actualisée sur les vaccins et la vaccination contre la fièvre jaune (FJ) remplace la note antérieure de 2003 et résume les faits récents dans le domaine.

[1] Voir http://www.who.int/immunization/sage/fr

Recommendations on the use of YF vaccines were last discussed by SAGE at its meeting in April 2013. Evidence presented at this meeting can be accessed at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/en/index.html.

Background

Epidemiology and disease burden

YF is a mosquito-borne viral disease of humans and other primates, and is currently endemic in 44 countries in the tropical regions of Africa and South America.

According to WHO estimates from the early 1990s,[2] 200 000 cases of YF, with 30 000 deaths, are expected globally each year, with 90% occurring in Africa. A recent analysis of African data sources due to be published later this year estimates similar figures for 1995, but a slightly lower burden of 84 000 – 170 000 severe cases and 29 000 – 60 000 deaths due to yellow fever in Africa for the year 2013.[3] Without vaccination, the burden figures would be much higher.

The age, sex, and occupational distribution of YF in Africa and South America differ, reflecting different transmission cycles. Three types of transmission cycle have been observed:

(i) Sylvatic (or jungle) YF is usually a disease of non-human primates and transmission is via several species of *Haemagogus* and *Aedes* mosquitoes found in the forest canopy. Transmission to humans is incidental, via bites from mosquitoes that have fed on viraemic non-human primates. Sylvatic YF is the type most commonly seen in Central and South America where most infected humans are young male adults (70%–90%) working in or near the rainforest.

(ii) Intermediate YF transmission is seen in humid regions in Africa where *Aedes* species are able to breed both in the wild and around households, and to infect both non-human primates and humans. Intermediate transmission usually results in sporadic cases occurring simultaneously in different villages in the same area but large outbreaks of the disease have also been associated with this transmission cycle.

(iii) Urban YF transmission results in large epidemics which occur when infected people move to densely populated areas where the local population has little or no immunity to YF and where *Aedes aegypti* (*A. aegypti*) is active. Infected mosquitoes transmit the virus from person to person.

Les recommandations relatives à l'utilisation des vaccins antiamarils ont été discutées pour la dernière fois par le SAGE lors de sa réunion d'avril 2013. Les éléments présentés à cette réunion peuvent être consultés à l'adresse: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/en/index.html.

Généralités

Épidémiologie et charge de morbidité

La FJ est une maladie virale transmise à l'homme et à d'autres primates par les moustiques. Elle est actuellement endémique dans 44 pays situés dans les régions tropicales d'Afrique et d'Amérique du Sud.

Selon les estimations de l'OMS datant du début des années 1990,[2] on table chaque année sur 200 000 cas de FJ et 30 000 décès dus à cette maladie dans le monde, avec 90% du fardeau de la maladie concentré sur l'Afrique. Une analyse récente des sources de données africaines qui devrait être publiée ultérieurement cette année fournit des estimations similaires pour 1995, mais annonce pour l'année 2013 en Afrique une charge de FJ légèrement plus faible avec de 84 000 à 170 000 pour cas sévères et de 29 000 à 60 000 décès.[3] Sans la vaccination, ces chiffres auraient été beaucoup plus élevés.

Les répartitions par âge, sexe et profession de la FJ diffèrent en Afrique et en Amérique du Sud, reflétant ainsi des cycles de transmission différents. Trois types de cycles de transmission ont été observés.

(i) Le cycle sylvatique (ou cycle de la jungle) de la FJ implique habituellement des primates non humains qui contractent le virus transmis par plusieurs espèces de moustiques *Haemagogus* et *Aedes* présentes dans la canopée forestière. La transmission à l'homme est accidentelle et s'opère par la piqûre de moustiques ayant pris un repas de sang sur des primates non humains virémiques. La FJ à cycle sylvatique est la forme la plus couramment observée de cette maladie en Amérique centrale et en Amérique du Sud, où la plupart des humains infectés sont de jeunes hommes adultes (70-90%), travaillant dans des forêts tropicales ou à proximité.

(ii) La transmission intermédiaire de la FJ s'observe dans les régions humides d'Afrique où les espèces *Aedes* sont en mesure de se reproduire à la fois dans la nature et autour des habitations et d'infecter des primates non humains et des hommes. Ce mode de transmission entraîne habituellement des cas sporadiques qui apparaissent simultanément dans différents villages de la même zone, mais des flambées de FJ de grande ampleur lui ont aussi été associées.

(iii) Le cycle de transmission urbain de la FJ donne des épidémies importantes qui surviennent lorsque des personnes infectées se rendent dans des zones densément peuplées où *Aedes aegypti* (*A. aegypti*) est actif et la population locale faiblement ou non immunisée contre la FJ. Les moustiques infectés transmettent le virus d'un individu à l'autre.

[2] WHO: Expanded Programme on Immunization. *The resurgence of deadly yellow fever.* EPI UPDATE 21, March 1992.

[3] Garske et al. 2013, manuscript in preparation, summary of methods/findings available at: http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/YellowFeverBurdenEstimation_Summary2013.pdf, accessed July 2013.

[2] OMS: Expanded Programme on Immunization. *The resurgence of deadly yellow fever.* EPI UPDATE 21, mars 1992.

[3] Garske et al. 2013, manuscrit en préparation, résumé des méthodes/résultats disponible uniquement en langue anglaise à l'adresse suivante: http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/YellowFeverBurdenEstimation_Summary2013.pdf , consulté en juillet 2013.

A. aegypti, the most important vector responsible for urban outbreaks in both Africa and South America, is well-adapted to human domestic environments, feeding on human blood preferentially and biting during daylight hours, so that insecticide-treated bednets offer little protection against this vector. It breeds in water storage containers and in small volumes of water in discarded recipients such as plastic containers, tins and tyres; not being wholly dependent on rainfall, it is able to survive in relatively dry areas.

A. aegypti is now infesting regions from which it was previously eliminated. Changes in land use such as deforestation, greater human incursion into the rainforest, ecological and environmental factors such as climate change have all favoured *A. aegypti* infestation. *A. aegypti* – infested regions of southern Europe, northern Africa, North America, Asia, Australia, and Oceania are also considered at risk for introduction of YF. YF has never been reported in India, or other parts of Asia, but all the conditions that favour its establishment – *A. aegypti* infestation in urban regions, low levels of population immunity, large human population movements including frequent international air travel, and high density urban settlement – are present in these regions.

The vast majority of reported cases and deaths (>90%) occur in sub-Saharan Africa, where YF is a major public health problem occurring in epidemic patterns. In African endemic regions, natural immunity to YF is acquired with age, hence children are at highest risk.[4]

Africa also experiences periodic yet unpredictable outbreaks of urban YF. The 31 African countries now considered endemic[5] for YF have a total population of 610 million people, among which >219 million live in urban settings.[6]

In South and Central America, the incidence of YF is seasonal and linked to high rainfall, humidity, and temperature and 13 countries are endemic for the disease.[5] Although only sporadic cases and small outbreaks are reported in these regions, nearly all major urban centres in the American tropics have been re-infested with *A. aegypti* and most urban dwellers are vulnerable because of low immunization coverage. Improvements in roads, increased settlement within the Amazon region and fluidity of human population movements have led to more unvaccinated people moving into and out of endemic zones. For these reasons, South America is now considered to be at greater risk of urban epidemics than at any time in the past 50 years.

Le moustique vecteur *A. aegypti*, principal responsable des flambées urbaines en Afrique comme en Amérique du Sud, est bien adapté aux environnements domestiques humains. Il se nourrit préférentiellement de sang humain et pique pendant les heures de jour, de sorte que les moustiquaires imprégnées d'insecticide offrent peu de protection contre lui. Il se reproduit dans les récipients servant au stockage de l'eau et dans les petits volumes d'eau qui subsistent dans les contenants mis au rebut, tels que récipients en matière plastique, boîtes de conserve ou vieux pneus et ne dépend donc pas intégralement des précipitations, ce qui le rend apte à survivre dans des zones relativement sèches.

A. aegypti infeste maintenant des régions d'où il avait été auparavant éliminé. Des évolutions dans l'usage des terres, comme la déforestation et la pénétration humaine plus profonde dans la forêt tropicale, ainsi que des facteurs écologiques et environnementaux, comme le changement climatique, ont favorisé l'infestation par ce moustique. Les régions où il est présent dans le sud de l'Europe et en Afrique du Nord, en Amérique du Nord, en Asie, en Australie et en Océanie sont aussi considérées comme exposées à un risque d'introduction de la fièvre jaune. Cette maladie n'a jamais été signalée en Inde ou dans d'autres parties de l'Asie, mais toutes les conditions favorisant son établissement – infestation par *A. aegypti* des zones urbaines, faible niveau d'immunité des populations, importants mouvements de population, y compris des déplacements aériens fréquents, et forte densité d'implantation urbaine – sont présentes dans ces pays.

Dans leur grande majorité, les cas et les décès notifiés concernent des habitants de l'Afrique sub-saharienne (>90%), où la FJ est un problème de santé publique majeur qui prend des dimensions épidémiques. Dans les régions d'endémie africaines, une immunité naturelle contre la FJ s'acquiert avec l'âge et les enfants sont donc les plus menacés.[4]

L'Afrique subit encore aussi des flambées périodiques et imprédictibles de FJ urbaine. Les 31 pays africains actuellement considérés comme endémiques[5] pour la FJ regroupent une population totale de 610 000 millions d'habitants, dont >219 millions vivent en milieu urbain.[6]

En Amérique du Sud et en Amérique centrale, l'incidence de la FJ est saisonnière et liée aux fortes précipitations, à l'humidité et à la température et la maladie est endémique dans 13 pays5. Si l'on n'a notifié dans ces régions que des cas sporadiques et des flambées d'ampleur réduite, presque tous les grands centres urbains des zones tropicales américaines ont été ré-infestés par *A. aegypti* et la plupart des citadins sont vulnérables à la FJ en raison de la faible couverture vaccinale. L'amélioration des routes, l'accroissement des implantations dans la région amazonienne et la fluidité des mouvements de population humaine ont entraîné le déplacement d'un plus grand nombre de personnes non vaccinées en direction et en provenance des zones d'endémie. Pour l'ensemble de ces raisons, l'Amérique du Sud est considérée comme plus exposée maintenant au risque d'épidémie urbaine qu'au cours des 50 dernières années.

[4] Monath TP et al. Chapter 38, Yellow fever vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 6th edition. Elsevier Saunders, 2013:2903–3156.

[5] WHO Yellow fever endemic country list 2013 [*unpublished*].

[6] WHO Global Alert and response, diseases, yellow fever web page. (Available at http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/impact1/en/index.html, accessed June 2013.)

[4] Monath TP et al. Chapter 38, Yellow fever vaccine In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines, 6th edition. Elsevier Saunders, 2013:2903–3156.

[5] Liste des pays d'endémie de la fièvre jaune en 2013 selon l'OMS [*non publiée*].

[6] Page Web de l'OMS sur le thème Alerte et action au niveau mondial, maladies et fièvre jaune (disponible à l'adresse: http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/impact1/en/index.html, consultée en juin 2013.)

One study has estimated that unvaccinated travellers who visit areas in Africa during periods of epidemic activity have a 1 in 267 risk of illness and a 1 in 1333 risk of death due to YF; the risks are likely to be lower between epidemic periods.[7] The risk of illness and death for individuals travelling to South America is considered to be 10 times lower than it is for those travelling to Africa because viral transmission occurs in the forest canopy away from human contact, and because vaccine coverage is higher. However, travellers' risk of acquiring YF is difficult to predict due to variations in the ecologic determinants of virus transmission and in protective behaviours, immunity profiles, and activities.

Impact of vaccination

Large scale YF vaccination has been very effective. However, where vaccination campaigns have ceased and vaccination coverage has not been sustained, the disease has recurred, leading to major outbreaks in countries where the disease was considered to have all but disappeared.

In francophone West African countries, compulsory vaccination achieved gradual disappearance of the disease. Concerns about safety of the French neurotropic vaccine led to a change of policy and discontinuation of routine YF vaccine immunization of children in 1960–1961. Within 5 years of cessation of routine immunization of children, epidemic YF reappeared in Senegal in 1965, for the first time in 28 years.[4]

Nigeria had good YF vaccination coverage until the 1960s. In the mid-1980s, outbreaks occurred in Nigeria which developed into a series of large epidemics between 1986 and 1991, with 16 230 cases and 3633 deaths reported.[8] During these epidemics, YF disease occurred only in unvaccinated individuals, while those who had received YF vaccine decades earlier remained protected.[9] YF has remained present in both Africa and South America, with cases appearing in regions that have not reported YF for several decades (e.g. northern Argentina, southern Brazil, southern Cameroon, the Central African Republic, Paraguay and Uganda).

Most recently, a major outbreak occurred in Darfur, Sudan, where by the end of December 2012, 847 suspected cases of YF, including 171 deaths, had been reported. The outbreak spread to Chad where 139 suspected cases and 9 deaths were reported in December 2012.

Une étude a estimé que les voyageurs non vaccinés qui se rendent dans des régions d'Afrique pendant les périodes d'activité épidémique ont une probabilité de 1 sur 267 de contracter la maladie et une probabilité de 1 sur 1333 d'en mourir, ces risques étant probablement plus faibles entre les périodes d'épidémie.[7] Le risque de maladie et de décès pour les individus se rendant en Amérique du Sud est considéré comme 10 fois inférieur à celui encouru par les personnes voyageant en Afrique car la transmission virale s'opère dans la canopée forestière, loin des contacts humains, et la couverture vaccinale dans cette première région est plus élevée. Néanmoins, le risque pour les voyageurs de contracter la FJ est difficile à prédire en raison des variations des déterminants écologiques de la transmission virale, des comportements protecteurs, des profils immunitaires et des activités.

Impact de la vaccination

La vaccination antiamarile à grande échelle s'est révélée très efficace. Cependant, là où les campagnes de vaccination ont cessé et où la couverture vaccinale n'a pas été maintenue durablement, la maladie a resurgi, donnant lieu à des flambées majeures dans des pays où l'on considérait qu'elle avait pratiquement disparu.

Dans les pays d'Afrique de l'Ouest francophones, la vaccination obligatoire a permis d'obtenir une disparition progressive de la maladie. Des préoccupations quant à l'innocuité du vaccin neurotrope français ont conduit à un changement de politique et à l'interruption de la vaccination systématique des enfants contre la FJ dans les années 1960-1961. Moins de 5 ans après l'arrêt de cette vaccination systématique, la FJ est réapparue sous forme épidémique au Sénégal en 1965, pour la première fois depuis 28 ans.[4]

Le Nigéria a bénéficié d'une bonne couverture vaccinale contre la FJ jusque dans les années 1960. Au milieu des années 1980, le pays a connu des flambées qui ont pris de l'ampleur pour donner une série de grandes épidémies entre 1986 et 1991, avec 16 230 cas et 3633 décès notifiés.[8] Pendant ces épidémies, la FJ maladie ne s'est manifestée que chez des personnes non vaccinées, tandis que celles qui avaient reçu le vaccin antiamaril des décennies auparavant demeuraient protégées.[9] La FJ est restée présente en Afrique et en Amérique du Sud, avec l'apparition de cas dans des régions qui n'avaient pas notifié de FJ depuis plusieurs décennies (nord de l'Argentine, sud du Brésil, sud du Cameroun, République centrafricaine, Paraguay et Ouganda, par exemple).

Plus récemment, une flambée majeure s'est produite dans la région du Darfour au Soudan, où fin décembre 2012, 847 cas présumés de FJ, dont 171 décès, ont été notifiés. Cette flambée s'est propagée au Tchad où 139 cas présumés et 9 décès ont également été notifiés en décembre 2012.

---

[7] Monath TP, Cetron MS. *Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34: 1369–1378.

[8] WHO Global Health Observatory, country statistics, Nigeria country profile. (Available at http://www.who.int/gho/countries/nga/country_profiles/en/, accessed June 2013.)

[9] WHO/ SAGE Yellow Fever working group. *YF working group background paper* prepared for the SAGE meeting of April 2013. (Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1_Background_Paper_Yellow_Fever_Vaccines.pdf, accessed June 2013.)

[7] Monath TP, Cetron MS. *Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34: 1369–1378.

[8] Observatoire mondial de la santé de l'OMS, Statistiques par pays, Profil du Nigéria (disponible à l'adresse: http://www.who.int/gho/countries/nga/country_profiles/en/, consultation en juin 2013.)

[9] WHO/ SAGE Yellow Fever working group. Document de référence (*YF working group background paper*) préparé pour la réunion du SAGE d'avril 2013. (Disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1_Background_Paper_Yellow_Fever_Vaccines.pdf, consulté en juin 2013).

Pathogen

YF virus is the prototype of the genus *Flavivirus*, which comprises around 70 different arthropod-borne viruses. The core of the small enveloped YF virus contains a positive-sense, single-stranded ribonucleic acid (RNA) which encodes 3 structural and 7 non-structural proteins. The viral envelope protein plays an essential role in cell tropism, virulence and immunity. Mutations in multiple viral genes have been shown to alter these functions. Based on sequence analysis, wild-type YF virus strains have been classified into at least 7 genotypes: 5 are found in Africa and the other 2 in South America. The genotypic variation is not accompanied by antigenic differences across strains, therefore the 17D vaccine, which is based on either of the 2 substrains 17D-204 and 17DD, is effective against all YF virus genotypes in both continents.

Immunity following natural infection

YF virus induces a rapid immune response with IgM antibodies appearing during the first week after infection. IgM antibody levels peak during the second week, then decline over the next 1–2 months but may last for several years.[10] Therefore, the presence of IgM antibodies may not always represent evidence of recent infection.

Specific IgG neutralizing antibodies, the principal mediators of protection, appear at the end of the first week and persist for at least 35 years or for the entire lifespan. The neutralization test is considered the most sensitive and specific test of the host's specific immune response to YF infection and is based on the principle that an infectious virus can be neutralized by specific antibodies and thereby lose the ability to infect permissive cells. Monkey challenge studies have found that a log neutralization index (LNI) >0.7 correlates with immunological protection following vaccination and this is used in YF vaccine studies. The plaque reduction neutralization test (PRNT) is the most frequently used diagnostic test to determine the absence or presence of neutralizing antibodies and specific serum antibody titres.

Wild-type YF virus induces lifelong protection against subsequent infection but relatively little is known about the cellular immune responses in humans to infection by this virus. Previous infection with certain heterologous flaviviruses, in particular dengue virus, appears to modulate the disease expression and severity of YF. Determination of the presence of neutralizing antibodies is the only test currently available for immunity to YF.

Agent pathogène

Le virus de la FJ est le prototype du genre *Flavivirus*, qui regroupe environ 70 virus véhiculés par des arthropodes différents. Le cœur du petit virus amaril enveloppé contient un acide ribonucléique (ARN) simple brin, à polarité positive, qui encode 3 protéines structurales et 7 protéines non structurales. La protéine de l'enveloppe virale joue un rôle essentiel dans le tropisme cellulaire, la virulence et l'immunité. Il a été démontré que des mutations touchant plusieurs gènes viraux altéraient ces fonctions. D'après l'analyse séquentielle, les souches de virus amaril type sauvage sont classées en 7 génotypes au moins, dont 5 sont présents en Afrique et les 2 autres en Amérique du Sud. La variation génotypique ne s'accompagne pas de différences sur le plan antigénique entre les souches, si bien que le vaccin 17D, qui utilise 2 sous-souches 17D-204 et 17DD, est efficace contre tous les génotypes de virus amaril, sur les 2 continents.

Immunité suite à l'infection naturelle

Le virus de la FJ induit une réponse immunitaire rapide, avec l'apparition d'anticorps IgM au cours de la première semaine suivant l'infection. Les titres d'anticorps IgM atteignent un pic pendant la deuxième semaine, puis déclinent pendant les 1 à 2 mois qui suivent, mais peuvent persister pendant plusieurs années.[10] Par conséquent, la présence d'anticorps IgM n'est pas toujours la preuve d'une infection récente.

Les anticorps neutralisants spécifiques IgG, principaux médiateurs de la protection, apparaissent à la fin de la première semaine et persistent pendant au moins 35 ans, voire la vie entière. L'épreuve de neutralisation est considérée comme le test le plus sensible et le plus spécifique pour déterminer la réponse immunitaire spécifique de l'hôte à l'infection amarile et repose sur le principe qu'un virus infectieux peut être neutralisé par ces anticorps spécifiques et perdre ainsi sa capacité à infecter des cellules permissives. Des études d'épreuve menées sur des singes ont mis en évidence une corrélation entre un logarithme de l'indice de neutralisation (LNI) > 0,7 et la mise en place d'une protection immunitaire suite à la vaccination et cette corrélation est utilisée dans les études sur le vaccin antiamaril. C'est le test de séroneutralisation par réduction des plages (PRNT) qu'on utilise le plus fréquemment dans les épreuves diagnostiques pour identifier la présence ou l'absence d'anticorps neutralisants et déterminer les titres d'anticorps spécifiques dans le sérum.

Le virus amaril type sauvage induit une protection sur la durée de vie contre les infections ultérieures, mais on sait relativement peu de chose sur les réponses immunitaires cellulaires à l'infection par ce virus chez l'homme. Il semblerait qu'une infection antérieure par certains flavivirus hétérologues, en particulier le virus de la dengue, puisse moduler l'expression de la maladie et la gravité de la FJ. La détermination de la présence d'anticorps neutralisants est actuellement le seul test disponible pour évaluer l'immunité à l'égard de la FJ.

[10] Gibney K et al. Detection of anti-Yellow Fever Virus Immunoglobulin M Antibodies at 3–4 Years Following Yellow Fever Vaccination. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2012, 87 (6): 1112–1115.

[10] Gibney K et al. Detection of anti-Yellow Fever Virus Immunoglobulin M Antibodies at 3–4 Years Following Yellow Fever Vaccination. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2012, 87 (6): 1112–1115.

Disease

Infection with the YF virus can be asymptomatic or cause a wide spectrum of disease, from mild symptoms to severe illness with bleeding, jaundice and, ultimately, death.

Physical symptoms usually appear 3–6 days after a bite from an infected mosquito. YF virus first replicates in the site of inoculation, after which it spreads to the lymph nodes. It then travels to the liver, spleen, bone marrow, kidneys and myocardium but rarely spreads to the brain, exhibiting viscerotropic, rather than neurotropic, affinity.

Typically, the disease onset is abrupt, with fever, muscle pain, particularly backache, headache, shivering, loss of appetite, and nausea or vomiting. Congestion of the conjunctivae and face are common, as well as relative bradycardia in the presence of fever. The patient is usually viraemic during this period, which lasts for approximately 3–6 days.

In approximately 15% of infected persons, the illness recurs in more severe form after a brief remission of 2–24 hours.[11] Symptoms include fever, nausea, vomiting, epigastric pain, jaundice, renal insufficiency, and cardiovascular instability. A bleeding diathesis can occur causing gastrointestinal bleeding, haematuria, skin petechiae, ecchymoses, epistaxis, and bleeding from the gums and needle-puncture sites. Physical findings include scleral and dermal jaundice, haemorrhages at different sites and epigastric tenderness without hepatic enlargement. The haemorrhagic manifestations are caused by reduced synthesis of clotting factors as well as by a consumptive coagulopathy.

About 20%–50% of patients with hepato-renal failure die, usually 7–10 days after the onset of disease. Patients surviving YF may experience prolonged weakness and fatigue, but healing of the liver and kidney injuries is usually complete.[12]

Diagnosis

YF is difficult to diagnose clinically, especially during the early stages of the febrile disease. More severe disease can be confused with severe malaria, leptospirosis, viral hepatitis (especially fulminant hepatitis), other haemorrhagic fevers, infection with other flaviviruses (e.g. dengue haemorrhagic fever), and poisoning.[13] A presumptive diagnosis of YF is often based on the patient's clinical features, places and dates of travel (if the patient is from a non-endemic country or area), vaccina-

Maladie

L'infection par le virus de la FJ peut être asymptomatique ou s'exprimer de manières très diverses, allant d'un tableau symptomatique bénin à la maladie sévère, avec des saignements, un ictère et au stade ultime le décès.

Les symptômes physiques apparaissent habituellement 3 à 6 jours après la piqûre par un moustique infecté. Le virus amaril se réplique d'abord au niveau du site d'inoculation, après quoi il se propage aux ganglions lymphatiques. Il migre ensuite vers le foie, la rate, la moelle osseuse, les reins et le myocarde, mais se propage rarement au cerveau, car il présente une affinité viscérotrope, plutôt que neurotrope.

Typiquement, l'apparition de la maladie est brutale, avec de la fièvre, des douleurs musculaires, en particulier dorsales, des céphalées, des frissons, une perte d'appétit, des nausées ou des vomissements. Une congestion de la conjonctive et de la face est courante, tout comme une bradycardie relative en présence de fièvre. Le malade est habituellement virémique pendant cette période, qui dure de 3 à 6 jours environ.

Chez approximativement 15% des personnes infectées, la maladie reprend sous une forme plus sévère après une brève rémission de 2 à 24 heures.[11] On peut observer les symptômes suivants: fièvre, nausées, vomissements, douleurs épigastriques, ictère, insuffisance rénale ou instabilité cardiovasculaire. Une diathèse hémorragique peut aussi se manifester et être à l'origine de saignements gastro-intestinaux, d'une hématurie, de pétéchies cutanées, d'ecchymoses, d'une épistaxis et des saignements au niveau des gencives et des sites de ponction sanguine. Sur le plan physique, on observe notamment un ictère scléral et cutané, la présence d'hémorragies en différents sites et une sensibilité épigastrique sans hépatomégalie. Les manifestations hémorragiques sont dues à la diminution de la synthèse des facteurs de coagulation ainsi qu'à une coagulopathie de consommation.

Environ 20 à 50% des malades atteints d'une insuffisance hépatorénale meurent, la plupart du temps dans les 7 à 10 jours suivant l'apparition de la maladie. Les personnes survivant à la FJ peuvent souffrir d'une faiblesse et d'une fatigue prolongées, mais la guérison des lésions hépatiques et rénales est habituellement complète.[12]

Diagnostic

Le diagnostic clinique de la FJ est difficile, en particulier aux stades précoces de la maladie fébrile. Les formes plus sévères de la FJ peuvent être confondues avec un paludisme sévère, une leptospirose, une hépatite virale (notamment avec une hépatite fulminante), d'autres fièvres hémorragiques, une infection par un autre flavivirus (dengue hémorragique, par exemple) ou une intoxication.[13] Le diagnostic présomptif de FJ repose souvent sur les signes cliniques du patient, les lieux et dates de ses déplacements (si le patient vient d'un pays ou d'une zone d'endémie),

[11] Monath, TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infectious Diseases*, 2001, 1(1):11–20.

[12] Kirk R Epidemic of yellow fever in Nuba Mountains, Anglo-Agyptian Sudan. *Annals of Tropical Medicine*, 1941, 35: 67–113.

[13] Izurieta, RO et al. Anamnestic immune response to dengue and decreased severity of yellow fever. *Journal of Global Infectious Diseases*, 2009, 1:111–116.

[11] Monath, TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infectious Diseases*, 2001, 1(1):11–20.

[12] Kirk R Epidemic of yellow fever in Nuba Mountains, Anglo-Agyptian Sudan. *Annals of Tropical Medicine*, 1941, 35: 67–113.

[13] Izurieta, RO et al. Anamnestic immune response to dengue and decreased severity of yellow fever. *Journal of Global Infectious Diseases*, 2009, 1:111–116.

tion history, activities, and the epidemiologic history of the location where the presumed infection occurred.

Earlier in the illness, the virus itself can sometimes be isolated from blood samples or detected by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR).[14] However, laboratory diagnosis of YF is generally accomplished by testing serum to detect virus-specific IgM and neutralizing antibodies. YF infection does not always induce a detectable specific IgM response, particularly in people who have previously been infected with other flaviviruses.[15] On the other hand, detectable YF IgM may persist for more than a year after vaccination, raising the possibility that a normal vaccine response may be falsely attributed to infection with wild-type YF.[16]

A positive serological test for YF IgM is not sufficient to confirm a case. If a person suspected of having YF tests positive for YF IgM, serology for other common flaviviruses should be carried out. Neutralizing antibody levels should be measured using PRNT, a more specific test for YF. A history of recent vaccination needs to be taken into account when interpreting the results of YF testing.

Treatment

There is no evidence to date that specific antiviral or other pharmacological therapies are effective against the YF virus. Ribavirin is being used in some countries to treat patients in the early viraemic phase of YF disease but currently there is inadequate evidence on the efficacy and safety of this intervention. There is no WHO recommendation on treatment with ribavirin.

Treatment is based on supportive clinical management. In mild disease, paracetamol is used to treat the symptoms of fever, myalgia and back pain and the patient can be managed at home. Salicylates should be avoided because of the risk of gastrointestinal bleeding and platelet suppression. In severe disease, management of specific manifestations requires intensive hospital care.

Vaccines

All the current commercially available YF vaccines are live attenuated viral vaccines from the 17D lineage, developed more than 80 years ago by empirical passage in tissue culture, principally chicken embryo. The French neurotropic vaccine, which was produced in mouse brain, was discontinued in 1982 owing to a high incidence of postvaccinal encephalitis.

ses antécédents de vaccination, ses activités et l'histoire épidémiologique du lieu où l'on suppose que l'infection est intervenue.

À un stade plus précoce de la maladie, le virus lui-même peut être isolé à partir d'échantillons de sang ou détecté par réaction en chaîne de polymérase renversée quantitative de transcription (RT-PCR).[14] Néanmoins, le diagnostic en laboratoire est généralement effectué en soumettant du sérum à un test de détection des IgM spécifiques anti-FJ et des anticorps neutralisants. L'infection par le virus amaril n'induit pas toujours une réponse en IgM spécifiques détectable, notamment chez les personnes ayant été infectées antérieurement par d'autres flavivirus.[15] Par ailleurs, les IgM anti-FJ peuvent se maintenir à un niveau détectable pendant plus d'un an après la vaccination, ce qui soulève la possibilité qu'une réponse vaccinale normale puisse être attribuée par erreur à une infection par un virus amaril type sauvage.[16]

L'obtention d'un test sérologique positif pour les IgM spécifiques anti-FJ ne suffit pas pour confirmer un cas. Si une personne chez laquelle on suspecte une FJ donne des résultats positifs au test de détection des IgM spécifiques anti-FJ, il convient de pratiquer également des examens sérologiques pour les autres flavivirus courants. Les titres d'anticorps neutralisants doivent être mesurés par la méthode PRNT, un test plus spécifique de la FJ. Les antécédents de vaccination récents doivent être pris en compte dans l'interprétation des résultats du dépistage de la FJ.

Traitement

Il n'y a aucune preuve à ce jour que des traitements antiviraux spécifiques ou d'autres thérapies pharmacologiques soient efficaces contre le virus amaril. La ribavirine est utilisée dans certains pays pour traiter les patients au début de la phase virémique de la FJ maladie, mais les preuves de l'efficacité et de l'innocuité de cette intervention sont actuellement insuffisantes. Il n'existe pas de recommandation de l'OMS concernant le traitement par la ribavirine.

Le traitement repose sur une prise en charge clinique de soutien. Dans les cas bénins, le paracétamol est utilisable pour traiter les symptômes tels que fièvre, myalgie et lombalgies et le malade peut être pris en charge à domicile. Il convient d'éviter les salicylates en raison du risque de saignement gastro-intestinal et de baisse des plaquettes. Dans les cas graves, la prise en charge de certaines manifestations nécessite des soins hospitaliers intensifs.

Vaccins

Tous les vaccins antiamarils actuellement disponibles dans le commerce sont des vaccins viraux vivants atténués, préparés à partir de la lignée 17D et mis au point il y a plus de 80 ans, par passage empirique dans des cultures cellulaires, principalement des cultures d'embryons de poulet. L'administration du vaccin neurotrope français, qui était produit sur des cellules cérébrales de souris, a été interrompue en 1982 en raison d'une forte incidence des encéphalites postvaccinales.

[14] See No. 47, 2010, pp. 465–472.

[15] Niedrig M et al. Evaluation of an indirect immunofluorescence assay for detection of immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies against yellow fever virus. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2008, 15: 177–181.

[16] Monath TP. Neutralizing antibody responses in the major immunoglobulin classes to yellow fever 17D vaccination of humans. *American Journal of Epidemiology*, 1971, 93:122.

[14] Voir N° 47, 2010, pp. 465-472.

[15] Niedrig M et al. Evaluation of an indirect immunofluorescence assay for detection of immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies against yellow fever virus. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2008, 15: 177–181.

[16] Monath TP. Neutralizing antibody responses in the major immunoglobulin classes to yellow fever 17D vaccination of humans. *American Journal of Epidemiology*, 1971, 93:122.

The present YF vaccines are based on a wild-type YF virus isolated in Ghana in 1927. Numerous mutations in the viral structural and non-structural genes have led to the attenuated variant 17D. This attenuated vaccine virus exists in 2 sub-strains (17D-204 and 17DD) which share 99.9% sequence homology. Nucleotide sequencing has shown differences between these vaccine strains and the wild-type Asibi strain, affecting 20 amino acids. Virus with the resulting phenotype is non-transmissible by mosquitoes. Both sub-strains are used in vaccines prepared by culturing the virus in embryonated eggs. The vaccine contains sorbitol and/or gelatine as a stabilizer and is lyophilized. No preservative is added. The following conditions for storage and handling are recommended unless specific conditions in the labelling statement permit otherwise: lyophilized vaccine should be stored and kept at 2–8 °C and reconstituted immediately before use with the sterile diluent provided by the manufacturer. After reconstitution, most YF vaccines should be kept on ice, protected from sunlight, and discarded after 1–6 hours (see the manufacturers' product insert for specific details) or at the end of the vaccination session, whichever comes first.

According to current WHO recommendations on quality, safety and efficacy[17] of live attenuated YF vaccines, the immunizing dose recommended for use should not be less than 3.0 log10 international units (IU).

YF vaccines are given as a single dose (0.5 ml) and the manufacturers recommend that the vaccine be injected either subcutaneously or intramuscularly. The vaccination site is usually the lateral aspect of the upper part of the arm or the anterolateral aspect of the thigh in babies and very young children.

Immunogenicity and effectiveness

Although no human efficacy studies have been performed with YF vaccine, several observations support the protective effect of YF vaccine,[18] including: (i) the absence of laboratory-associated infections in vaccinated workers; (ii) the observation following initial use of the vaccine in Brazil and other South American countries that YF only occurred in unvaccinated people; and (iii) the rapid disappearance of cases during YF vaccina-

Les vaccins antiamarils actuels sont fabriqués à partir d'un virus amaril de type sauvage, isolé au Ghana en 1927. De nombreuses mutations des gènes structuraux et non structuraux de ce virus ont conduit à l'obtention du variant atténué 17D. Ce virus vaccinal atténué existe sous forme de 2 sous-souches (17D-204 et 17DD) dont l'homologie de séquence est de 99,9%. Le séquençage nucléotidique a fait apparaître des différences entre ces souches vaccinales et la souche Asibi de type sauvage portant sur 20 acides aminés. Le virus possédant le phénotype résultant n'est pas transmissible par les moustiques. Les 2 sous-souches sont utilisées dans des vaccins préparés par culture du virus sur des œufs embryonnés. Le vaccin contient aussi du sorbitol et/ou de la gélatine en tant qu'agent stabilisant. Il est produit sous forme lyophilisée. Aucun agent conservateur n'est ajouté. Pour le stockage et la manipulation du vaccin, les conditions ci-après sont recommandées à moins que d'autres conditions spécifiques ne soient prévues sur l'étiquette: le vaccin lyophilisé doit être conservé et maintenu à une température de 2 à 8 °C et reconstitué immédiatement avant utilisation avec le diluant stérile fourni par le fabricant. Après reconstitution, la plupart des vaccins antiamarils doivent être conservés sur de la glace, protégés de la lumière solaire et mis au rebut après 1 à 6 heures (se référer à la notice du fabricant pour plus de précisions) ou à la fin de la session de vaccination, selon le premier terme échu.

Conformément aux recommandations actuelles de l'OMS sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité des vaccins antiamarils vivants atténués,[17] les doses immunisantes recommandées chez les humains ne doivent pas être inférieures à 3,0 unités logarithmiques décimales internationales (UI).

Les vaccins antiamarils sont administrés sous forme de dose unique (0,5 ml) et le fabricant recommande de les injecter par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Le site d'injection est habituellement choisi sur la face latérale de la partie supérieure du bras ou sur la face antérolatérale de la cuisse chez les nouveau-nés et les très jeunes enfants.

Immunogénicité et efficacité

Bien qu'aucun essai clinique d'efficacité sur l'homme n'ait été réalisée avec le vaccin antiamaril, plusieurs observations attestent de son effet protecteur,[18] dont i) l'absence d'infection associée aux activités de laboratoire chez le personnel vacciné; ii) la constatation suite à l'utilisation initiale du vaccin au Brésil et dans d'autres pays d'Amérique du Sud que la FJ n'apparait que chez des personnes non vaccinées; et iii) la disparition rapide des cas avec les campagnes de vaccination contre la FJ

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：
https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_28137